



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-9

УДК 618.396:618.346:612.014.464:612.015.1

Индукцированные преждевременные роды: оценка оксидативного статуса, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости

О.В. Ремнёва¹ , Ю.В. Кореновский¹ , Н.М. Ховалыг² , О.В. Колядо¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»,
пр. Ленина, д. 40, г. Барнаул, 656038, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва
«Перинатальный центр Республики Тыва»,
ул. Оюна Курседи, д.159а, г. Кызыл, 667003, Российская Федерация
Автор для переписки: О.В. Ремнёва (rolmed@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы - наиболее часто регистрируемая патология у детей до 1 года. Переход на новые критерии живорождения привел к совершенствованию перинатальных технологий и связанной с этим высокой неврологической заболеваемостью выживших глубоко недоношенных новорожденных. **Цель исследования:** Оценить уровень оксидативного стресса, активность системы матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и ММП-9) и их тканевого ингибитора (ТИМП-1) в амниотической жидкости недоношенных плодов с низкой массой тела при абдоминальном родоразрешении. **Материалы и методы:** В исследование были включены 142 женщины, 102 из которых были родоразрешены абдоминальным путем на сроке 28-33,6 недель беременности в связи с критическими акушерскими и/или перинатальными состояниями (основная группа). Группу сравнения составили 30 пациенток со срочными абдоминальными родами по плановым акушерским показаниям. У 32 плодов основной группы и 30 плодов группы сравнения в амниотической жидкости определяли концентрацию тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП) фотометрическим методом на спектрофотометре КФК-3 при длине волны 532 нм по изменению оптической плотности, обусловленной окраской комплексом малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой в соотношении 1:2. Определение концентраций ММП и их тканевых ингибиторов проводили иммуноферментным методом с помощью вертикального фотометра Multiscan на длине волны 450 нм. **Результаты:** Основными показаниями к абдоминальным преждевременным родам являются тяжелая преэклампсия (38,2%), плацентарная недостаточность (24,5%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП-17,6%). Тяжелая церебральная ишемия чаще ($p < 0,05$) диагностируется у недоношенных

детей после родоразрешения по поводу прогрессирующей гипоксии плода (48,9%) и ПОНРП (26,7%), а легкая/средняя степень – после тяжелой преэклампсии (54,4%). В амниотической жидкости плодов основной группы, забранной сразу после разреза на матке, концентрация ТБРП, ММП-9, соотношение ММП/ТИМП-1 были достоверно выше, а ТИМП-1 – ниже, чем в группе сравнения. **Заключение:** Выраженность антенатальной гипоксии плодов, досрочно извлеченных абдоминальным путем по акушерским показаниям, подтверждается наличием оксидативного стресса, высокой активностью фермента, разрушающего коллаген IV типа, и угнетением функции тканевых ингибиторов ММП в амниотической жидкости.

Ключевые слова: преждевременные роды; амниотическая жидкость; матриксные металлопротеиназы; оксидативный стресс

Для цитирования: Ремнёва ОВ, Кореновский ЮВ, Ховалыг НМ, и др. Индуцированные преждевременные роды: оценка оксидативного статуса, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(1):86-95. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-9

Induced preterm birth: evaluation of oxidative status, matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in amniotic fluid

Olga V. Remneva¹ , Yuri V. Korenovsky¹ , Nellya M. Hovalyg² ,
Olga V. Kolyado¹ 

¹ Altai State Medical University,
40 Lenin St., Barnaul, 656038, Russia

² Perinatal Centre of Tyva Republic,
159a Oyun-Kursedi St., Kyzyl, 667003, Russia

Corresponding author: Olga V. Remneva (rolmed@yandex.ru)

Abstract

Background: Hypoxic brain injury is the most common pathology in newborns. New criteria of viability and progress of perinatal technologies results in high neurological morbidity of surviving very early preterm infants. **The aim of the study:** To assess the level of oxidative stress, the activity of the system of matrix metalloproteinases (MMP-1 and MMP-9) and their tissue inhibitor (TIMP-1) in the amniotic fluid of low birth weight premature newborns after abdominal delivery. **Materials and methods:** The study included 142 women, 102 of whom were delivered by caesarian section within 28-33.6 weeks of gestation because of severe obstetric and/or perinatal complications (main group). The comparison group comprised 30 patients with term abdominal delivery, for obstetric indications. In 32 women of the main group and 30 of the comparison group the concentration of thiobarbitate-reactive products (TBRP) in amniotic fluid was determined by the photometric method on the KFC-3 spectrophotometer at 532 nm wavelength by changing the optical density, due to the coloring complex of the malone dialdehyde (MDA) with thiobarbitic acid

in a ratio of 1:2. The concentrations of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors were determined by immunofluorescence with the vertical photometer Multiscan at 450 nm wavelength. **Results:** The main indications for induced abdominal delivery are severe pre-eclampsia (38.2%), progress of placental insufficiency (24.5%), placental abruption (17.6%). In premature newborns, severe cerebral ischemia ($p < 0.05$) is more commonly diagnosed after delivery induced for progressive fetal hypoxia (48.9%), and placental abruption (26.7%), while mild/medium cerebral ischemia is diagnosed after delivery for severe pre-eclampsia (54.4%). In the amniotic fluid of premature infants taken immediately after delivery, the concentration of TBRP, MMP-9, and the MMP/TIMP-1 level was significantly higher and the TIMP-1 level was lower than that in newborns after term abdominal birth. **Conclusion:** The obtained results demonstrate that premature infants, delivered by caesarian section for maternal indications, underwent antenatal hypoxia induced by life-threatening situations in the functional system «mother-placenta-fetus», which is confirmed by the presence of oxidative stress, the high activity of the enzymes destroying collagen type IV and low level of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

Keywords: preterm delivery; amniotic fluid; matrix metalloproteinases; oxidative stress

For citation: Remneva OV, Korenovsky YV, Hovalyg NM, et al. Induced preterm birth: evaluation of oxidative status, matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in amniotic fluid. Research Results in Biomedicine. 2021;7(1):86-95. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-9

Введение. Досрочное родоразрешение по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода в современном акушерстве является основным путем снижения материнской и перинатальной смертности. Его частота неуклонно растет в структуре всех преждевременных родов и составляет в среднем 30% [1, 2, 3]. Индуцированные преждевременные роды по медицинским показаниям чаще всего являются абдоминальными. Они проводятся в ситуациях, требующих завершения беременности при жизнеугрожающих состояниях матери и/или плода [4-7]. При щадящем оперативном родоразрешении по показаниям со стороны плода гибель детей снижается, но имеются серьезные нарушения постнатальной адаптации [8, 9]. В условиях дефицита кислорода и ввиду анатомо-физиологических особенностей у недоношенных новорожденных часто встречаются различные перинатальные повреждения, преимущественно цереброваскулярные нарушения. Ишемизация нервной ткани приводит к активации процессов пе-

рекисного окисления липидов и повышению образования свободных радикалов [10, 11].

В последние годы патогенез повреждения мозга при перинатальной гипоксии связывают с дисфункцией внеклеточного матрикса, поскольку он менее защищен от оксидативного повреждения, чем клетки [12, 13]. Под воздействием патологических форм кислорода увеличивается активность матриксных металлопротеиназ (ММП) – протеолитических ферментов, основная роль которых заключается в деградации соединительно-тканного матрикса тканей, что приводит к образованию структурных тканевых дефектов и развитию воспаления [14, 15, 16]. Концентрация ММП и их тканевых ингибиторов увеличивается прямо пропорционально тяжести возникших нарушений [17, 18, 19].

Поиск ранних маркеров повреждения головного мозга и путей защиты от патогенных агентов признаны приоритетным направлением медицинской науки по снижению смертности и инвалидизации детей,

родившихся с низкой и очень низкой массой тела.

Цель исследования. Оценка оксидативного статуса, концентрации матричных металлопротеиназ-1,9 и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости плодов с низкой массой тела при досрочном абдоминальном родоразрешении.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 142 женщины, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 102 женщины, родоразрешенные путем операции кесарева сечения на сроке 28-33,6 недель беременности в интересах матери и/или плода. *Критерии исключения:* антенатальная гибель плода, врожденные пороки развития плода, многоплодная беременность. Группу сравнения составили 30 пациенток, не имевших тяжелых акушерских и перинатальных осложнений, которые были родоразрешены абдоминальным путем в доношенном сроке гестации по акушерским показаниям (рубец на матке, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез).

Для оценки оксидативного статуса, концентрации ММП-1, ММП-9 и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1) у 64 женщин производился забор образцов амниотической жидкости после разреза на матке при абдоминальном родоразрешении путем амниотомии. Амниотическую жидкость в объеме 5 мл забирали в стерильную пробирку иглой для проведения спинальной пункции и добавляли гепаринат лития (14 ЕД/мл). Образцы центрифугировали при 3000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут и в супернатанте определяли концентрацию тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП) фотометрическим методом на спектрофотометре КФК-3 при длине волны 532 нм. Концентрация ТБРП оценивалась по изменению оптической плотности, обусловленной окраской комплексом малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой в соотношении 1:2 с по-

мощью набора реактивов фирмы ZertoMetrix Corporation (США) кат. № 0801192. Концентрацию матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов определяли набором реактивов фирмы Ray Biotech (США), кат. № ELH-MMP9-001 иммуноферментным методом (чувствительность 10 пг/мл) с помощью вертикального фотометра Multiscan фирмы Labsystem (Финляндия) на длине волны 450 нм [20].

Сбор образцов амниотической жидкости проводили на базе КГБУЗ "Перинатальный центр (клинический) Алтайского края" (Барнаул) в соответствии с рекомендациями и требованиями этического комитета. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на забор биологического материала.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics. Сравнение количественных величин в двух независимых группах проводилось с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Качественные характеристики оценивались при помощи критерия χ^2 . Для построения математической модели прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных с выведением линейных уравнений использовался пошаговый дискриминантный анализ. Критический уровень значимости (p) принимался при значении менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Индуцированные преждевременные роды путем операции кесарева сечения проведены у пациенток основной группы по показаниям со стороны матери – в 70 (68,6%) случаях, со стороны плода – в 32 (31,4%) случаях. Спектр показаний к оперативному родоразрешению представлен на рисунке 1.

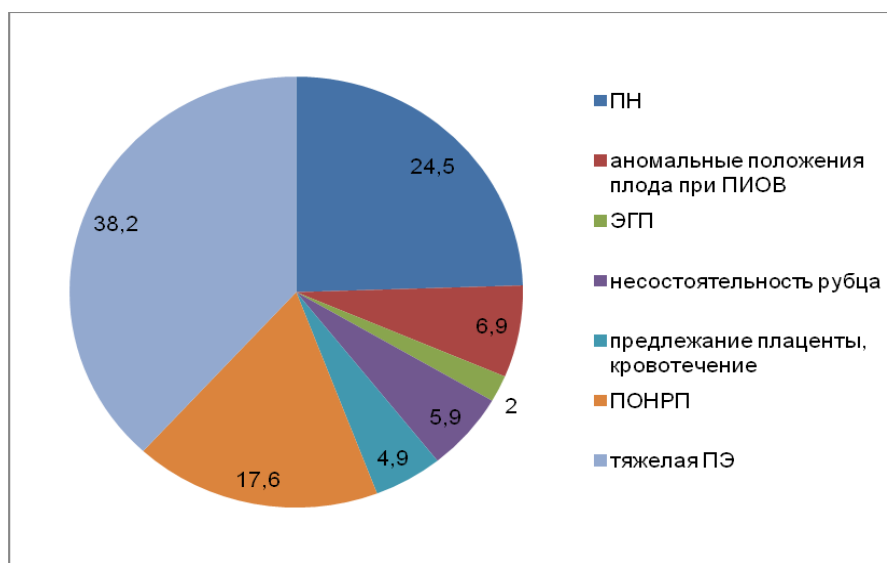


Рис. 1. Спектр показаний к индуцированным преждевременным родам путем операции кесарева сечения (%)

Fig. 1. Spectrum of indications for induced premature birth by cesarean section (%)

Как видно из рисунка 1, основным показанием к досрочному родоразрешению явилась тяжелая преэклампсия (38,2%), в каждом четвертом случае – прогрессирующая плацентарная недостаточность, на третьем месте (17,6%) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

У всех 102 недоношенных новорож-

денных была выявлена церебральная ишемия гипоксически-ишемического генеза, причем у 44,1% – тяжелой степени, которая сочеталась с респираторным дистресс – синдромом. Показания к оперативному родоразрешению у пациенток основной группы в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии (ЦИ) новорожденных представлены на рисунке 2.

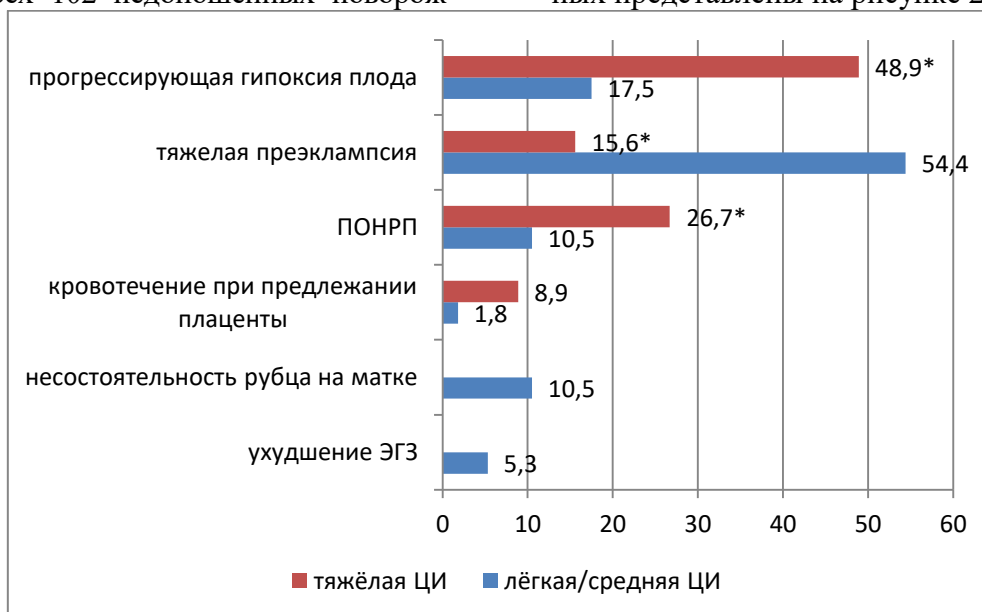


Рис. 2. Показания к операции кесарева сечения со стороны матери с учетом степени тяжести церебральной ишемии новорожденного (%)

Fig. 2. Indications for cesarean section on the mother's side, taking into account the severity of cerebral ischemia of the newborn (%)

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к легкой/средней ЦИ

Note: * $p < 0.05$ relative to light / medium CI

Как видно из рисунка 2, тяжелая ЦИ чаще диагностировалась у недоношенных новорожденных после оперативного родоразрешения по поводу состояний, обусловленных острой и хронической плацентарной дисфункцией - преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты ($p=0,03$) и прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода ($p<0,001$). Напротив, легкая и средняя степень тяжести ЦИ чаще отмечались у детей, матери которых были родоразрешены досрочно в связи с тяжелой преэклампсией ($p<0,001$). При родоразрешении по поводу ухудшения течения экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) и несостоятельности рубца на матке случаев тяжелой ЦИ у недоношенных новорожденных не зарегистрировано.

Концентрация ТБРП в амниотической жидкости, забранной до начала родовой деятельности сразу после разреза нижнего маточного сегмента у пациенток с индуцированными преждевременными родами, была значимо выше по сравнению с таковой в группе сравнения: $14,1 \pm 2,7$ и $3,9 \pm 0,9$ нмоль/мл ($p<0,001$), что отражает активацию процессов перекисного окисления липидов у плодов, матери которых были родоразрешены досрочно в связи с тяжелыми акушерскими осложнениями со стороны беременной и/или плода.

Концентрация ММП-1,9 и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1) в амниотической жидкости недоношенных плодов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости при индуцированных преждевременных родах

Table 1

Concentration of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in amniotic fluid in induced preterm birth

| Маркер | Основная группа n=32 Me [25-75%] | Группа сравнения n=30 Me [25-75%] | P |
|---------------|--|---|--------|
| ММП-1, нг/мл | 14,35 [3,82-46,6] | 11,01 [7,85-16,79] | 0,48 |
| ММП-9, нг/мл | 191,84 [82,24-279,03] | 129,59 [52,25-230,43] | 0,05 |
| ТИМП-1, нг/мл | 3,43 [1,33-6,58] | 8,91 [6,78-16,45] | <0,001 |
| ММП-1/ТИМП-1 | 4,13 | 1,23 | <0,001 |
| ММП-9/ТИМП-1 | 55,91 | 17,9 | <0,001 |

Известно, что ММП-9 является ключевым ферментом, разрушающим коллаген IV типа – основной компонент гематоэнцефалического барьера головного мозга плода и новорожденного [15, 17, 18]. Как видно из таблицы 1, активность ММП-9 в амниотической жидкости недоношенных плодов, забранной сразу после разреза на матке у пациенток без родовой деятельности, была выше, чем у доношенных плодов группы сравнения, что сопровождалось достоверным угнетением функции ТИМП-1 и более высоким соотношением ММП-1,9 /ТИМП-1 ($p<0,05$).

Для автоматизированного установления диагноза тяжелой ЦИ, по данным проведенных комплексных исследований у недоношенных новорожденных, нами применен пошаговый дискриминантный анализ. В результате была получена матрица классификаций для обучающей выборки новорожденных с различной степенью тяжести церебральной ишемии, родившихся оперативным путем. Общая точность классификации составила 81,6%, что можно считать отличным результатом ($>80\%$): 69,2% – доля правильных классификаций для детей с тяжелой ЦИ и 88,0% – с легкой и средней ЦИ.

Таблица 2

Функции классификации тяжелой церебральной ишемии новорожденных при индуцированных преждевременных родах

Table 2

Classification functions of severe cerebral ischemia of newborns in induced preterm birth

| Предикторы | Класс 0 | Класс 1 | T | P |
|----------------|---------|---------|-------|--------------|
| Свободный член | -10,29 | -17,25 | 5,76 | 0,000 |
| ММП-9 | 0,064 | 0,082 | -3,64 | 0,001 |

Примечание: класс 0 – легкая и средняя ЦИ; класс 1 – тяжелая ЦИ

Note: class 0 – light and medium CI; class 1 – heavy CI

Были составлены два линейных уравнения дискриминантных функций для прогнозирования степени тяжести ЦИ недоношенных новорожденных, подставив в каждое из которых значения ММП-9, можно отнести новорожденного к одной из двух групп, соответствующей наибольшему значению функции с вероятностью 81,6%.

Классификационные уравнения дискриминантных функций:

D_0 (легкая и средняя ЦИ) = $-10,29 + 0,064 \times \text{ММП-9}$

D_1 (тяжелая ЦИ) = $-17,25 + 0,082 \times \text{ММП-9}$

Закключение. Таким образом, у плодов от матерей, преждевременно родоразрешенных абдоминальным путем в связи с жизнеугрожающими состояниями, имеет место оксидативный стресс. Тяжесть перенесенной антенатальной гипоксии подтверждается высокой активностью тиобарбитурат-реактивного продукта – малонового диальдегида и фермента, разрушающего коллаген IV типа – матриксной металлопротеиназы-9 по сравнению с плодами при срочных плановых абдоминальных родах. Снижение концентрации тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, являющихся основным компонентом гематоэнцефалического барьера мозга плода, можно расценить как угнетение их функции в условиях выраженной гипоксии/ишемии при плацентарной недостаточности, сопровождающей все тяжелые акушерские осложнения.

Прогностический расчет степени тяжести церебральной ишемии в амниотической жидкости плодов при досрочном аб-

доминальном родоразрешении позволяет заблаговременно разработать тактику ведения недоношенных новорожденных, включая реабилитационные мероприятия.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Радзинский ВЕ, Краснополяский ВИ, Логутова ЛС. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СИМК; 2018.
2. Betran AP, Ye J, Moller AB, et al. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. PLoS One. 2016;11(2):e0148343. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343>
3. Visser GHA, Ayres-de-Campos D, Barnea ER, et al. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. The Lancet. 2018;392(10155):1286-1287. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32113-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32113-5)
4. Сарбасова АЕ, Синчихин СП, Мамиев ОБ, и др. Кесарево сечение в современном акушерстве: эпидемиология, значение для предупреждения акушерской и перинатальной патологии, осложнения. Астраханский медицинский журнал. 2016;2(11):57-63.

5. Белоусова ВС, Стрижаков АН, Сви-
тич ОА, и др. Преждевременные роды: причи-
ны, патогенез, тактика. Акушерство и гинеко-
логия. 2020;2:82-87. DOI:
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87>
6. WHO. Statement on Caesarean Section
Rates. Geneva: World Health Organization [Inter-
net]. 2015 [cited 2020 May 18]. URL:
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/
7. Зиядинов АА, Сулима АН, Рыбалка
АН. Причины кесарева сечения при прежде-
временных родах. Таврический медико-
биологический вестник. 2015;18(1(69)):44-47.
8. Хузаханов ФВ, Шаяхметова РР, Ва-
лиев РИ. Влияние различных факторов на
формирование заболеваний у детей, рожден-
ных путем операции кесарева сечения [Элек-
тронный ресурс]. Современные проблемы
науки и образования. 2016 [дата обращения
18.05.2020];4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25086>
9. Холодова ИН, Зайденварг ГЕ, Горай-
нова АН. Дети после кесарева сечения: как
улучшить их адаптацию и уменьшить риск
развития патологических состояний. Меди-
цинский Совет. 2019;11:16-22. DOI:
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-16-22>
10. Доброхотова ЮЭ, Керчелаева СБ,
Кузнецова ОВ, и др. Преждевременные роды:
анализ перинатальных исходов. РМЖ. Мать и
дитя. 2015;20:12-20.
11. Умарова ЛН. Перинатальные факто-
ры риска рождения недоношенных детей с
очень низкой и экстремально низкой массой
тела. Медицинские новости. 2016;12:81-82.
12. Hirono J, Sanaki H, Kitada K, et al. Ex-
pression of tissue inhibitor of metalloproteinases
and matrix metalloproteinases in the ischemic
brain of photothrombosis model mice. Neu-
roReport. 2018;29(3):174-180(7). DOI:
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000946>
13. De Luca C, Papa M. Matrix Metallopro-
teinases, Neural Extracellular Matrix, and Central
Nervous System Pathology. Progress in Molecular
Biology and Translational Science. 2017;148:167-
202. DOI:
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.002>
14. Swarnakar S, Jana S. Matrix Metallopro-
teinases. In: Choi S, editor. Encyclopedia of Sig-
naling Molecules, 2nd edition. Switzerland:
Springer, Cham; 2018:3005-3013. DOI:
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4>
15. Шадрина АС, Терешкина ИВ, Плиева
ЯЗ, и др. Матриксные металлопротеиназы:
структура, функции и генетический полимор-
физм. Патогенез. 2017;15(2):14-23.
16. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical
and Biological Attributes of Matrix Metallopro-
teinases. Progress in Molecular Biology and
Translational Science. 2017;147:25-29. DOI:
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
17. Малинина ЕИ, Чернышева ТВ, Рыч-
кова ОА, и др. Концентрация матриксных ме-
таллопротеиназ – 2,9 у новорожденных с пе-
ринатальной гипоксией [Электронный ре-
сурс]. Современные проблемы науки и обра-
зования. 2019 [дата обращения: 18.05.2020];2.
DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.28636> URL:
<http://science-education.ru/ru/article/view?id=28636>
18. Чугунова ТН, Кореновский ЮВ, Ло-
банов ЮФ. Матриксные металлопротеиназы у
новорожденных детей с гипоксическим пора-
жением центральной нервной системы. Врач-
аспирант. 2016;1:188-194.
19. Das S, Bandopadhyay S, Das S. Insights
into the Role of Matrix Metalloproteinases and
Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Health
and Disease. Current Chemical Biology. 2014;8(31):184-214. DOI:
<https://doi.org/10.2174/221279680803150420095017>
20. Кореновский ЮВ, Ремнева ОВ. Рефе-
рентные значения концентраций матриксных
металлопротеиназ ММП-1, ММП-9 и тканево-
го ингибитора матриксных металлопротеиназ
ТИМП-1 в амниотической жидкости в родах
при физиологически протекающей беременно-
сти. Биомедицинская химия. 2016;62(1):96-98.
DOI:
<https://doi.org/10.18097/PBMC20166201096>

References

1. Radzinsky VE, Krasnopolsky VI, Logutova LS. Cesarean section. Problems of abdominal obstetrics. A guide for physicians. Saint Petersburg: SIMK; 2018. Russian.
2. Betran AP, Ye J, Moller AB, et al. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. PLoS One. 2016;11(2):e0148343. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343>
3. Visser GHA, Ayres-de-Campos D, Barnea ER, et al. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. The Lancet. 2018;392(10155):1286-1287. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32113-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32113-5)

4. Sarbasova AE, Sinchikhin SP, Mamiev OB, et al. Cesarean section in modern obstetrics: epidemiology, importance for prevention of obstetric and perinatal pathology, complications. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2016;2(11):57-63. Russian.
 5. Belousova VS, Strizhakov AN, Svitich OA, et al. Preterm birth: causes, pathogenesis, tactics. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;2:82-87. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87>
 6. WHO. Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2015 [cited 2020 May 18]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/
 7. Ziyadinov AA, Sulima AN, Rybalka AN. The reasons for caesarean section in preterm labour. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2015;18(1(69)):44-47. Russian.
 8. Khuzikhanov FV, Shayakhmetova RR, Valiev RI. Influence of various factors on the formation of diseases in children born by cesarean section [Internet]. *Modern problems of science and education*. 2016 [cited 2020 May 18];4. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25086>
 9. Kholodova IN, Zaidenvarg GE, Goryainova AN. Children after Caesarean section: how to improve their adaptation and reduce the risk of pathological conditions. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2019;11:16-22. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-16-22>
 10. Dobrokhotova YE, Kerchelaeva SB, Kuznetsova OV, et al. Preterm birth: analysis of perinatal outcomes. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2015;20:12-20. Russian.
 11. Umarova LN. Perinatal risk factors of birth of premature infants with very low and extremely low birth weight. *Meditinskiiy novosti*. 2016;12:81-82. Russian.
 12. Hirono J, Sanaki H, Kitada K, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice. *NeuroReport*. 2018;29(3):174-180(7). DOI: <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000946>
 13. De Luca C, Papa M. Matrix Metalloproteinases, Neural Extracellular Matrix, and Central Nervous System Pathology. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;148:167-202. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.002>
 14. Swarnakar S, Jana S. Matrix Metalloproteinases. In: Choi S, editor. *Encyclopedia of Signaling Molecules*, 2nd edition. Switzerland: Springer, Cham; 2018:3005-3013. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4>
 15. Shadrina AS, Tereshkina IV, Plieva YZ, et al. Matrix metalloproteinases: structure, functions and genetic polymorphism. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2017;2:14-23. Russian.
 16. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:25-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
 17. Malinina EI, Chernysheva TV, Rychkova OA, et al. The concentration of matrix metalloproteinases is 2.9 in newborns with perinatal hypoxia [Internet]. *Modern problems of science and education*. 2019 [cited 2020 May 18];2. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.28636> Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28636>
 18. Chugunova TN, Korenovsky YV, Lobanov YF. Matrix metalloproteinases in neonates with hypoxic lesions of the central nervous system. *Postgraduate doctor*. 2016;1:188-194. Russian.
 19. Das S, Bandopadhyay S, Das S. Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Health and Disease. *Current Chemical Biology*. 2014;8(31):184-214. DOI: <https://doi.org/10.2174/221279680803150420095017>
 20. Korenovsky YuV, Remneva OV. Reference values of concentrations of matrix metalloproteinases-1, -2, -9 and the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in the amniotic fluid during physiological pregnancy and delivery. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2016;10:240-242. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990750816030070>
- Статья поступила в редакцию 15 июня 2020 г.
Поступила после доработки 5 ноября 2020 г.
Принята к печати 17 декабря 2020 г.
- Received 15 June 2020
Revised 5 November 2020
Accepted 17 December 2020

Информация об авторах

Ольга Васильевна Ремнёва, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Российская Федерация, E-mail: rolmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5984-1109.

Юрий Владимирович Кореновский, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Российская Федерация, E-mail: timidin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4434-5217.

Нелля Михайловна Ховалыг, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ РТ «Перинатальный центр Республики Тыва», г. Кызыл, Российская Федерация, E-mail: nemix@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2231-7194.

Ольга Викторовна Колядо, аспирант второго года обучения по направлению подготовки 14.01.01 акушерство и гинекология, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Российская

Федерация, E-mail: kolyado.ov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5812-4925.

Information about the authors

Olga V. Remneva, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, E-mail: rolmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5984-1109.

Yuri V. Korenovsky, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, E-mail: timidin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4434-5217.

Nellya M. Hovalyg, Obstetrian-gynaecologist at the Perinatal Centre of Tyva Republic, Kyzyl, Russia, E-mail: nemix@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2231-7194.

Olga V. Kolyado, Post-graduate Student in Scientific Specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, E-mail: kolyado.ov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5812-4925.